CORONAVÍRUS

COVID-19

Ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19

Março/2021

Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19

Resumo Executivo

Tecnologia: Ivermectina

Indicação na bula: Tratamento de estrongiloidíase intestinal, oncocercose, filariose, ascaridíase, escabiose, pediculose.

Pergunta: Ivermectina é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com COVID-19?

Evidências e discussão: Ivermectina é um medicamento considerado seguro e eficaz para o tratamento de infecções parasitárias diversas. Está em uso humano desde 1.981 e encontra-se na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) para estas finalidades. As principais reações adversas descritas em bula para tratamentos em dose única são: edema facial e periférico, hipotensão ortostática e taquicardia. Cefaleia e mialgia relacionadas à droga ocorreram em menos de 1% dos pacientes. As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória. A bula ainda relata que, durante o tratamento com Ivermectina, podem ocorrer as seguintes reações: diarréia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos. A hipotensão (principalmente a ortostática) e a exacerbação da asma brônquica foram relatadas desde o início da comercialização da droga em vários países.

Até o momento da elaboração desta síntese, foram encontrados dois ensaios clínicos randomizados (ECR), um ensaio clínico piloto, uma revisão sistemática com meta-análise e um estudo observacional que avaliaram a eficácia, efetividade e segurança do uso da ivermectina no tratamento da COVID-19. Todos os ensaios clínicos incluíram pacientes com COVID-19 leve ou não-grave e com diagnóstico confirmado por PCR-RT, todavia, com doses diferentes de ivermectina e esquemas de administração em dose única ou durante cinco dias.

No ECR de Ahmed e colaboradores (2020), que incluiu 72 pacientes, após o tratamento, o tempo médio até o *clearance* viral foi estatisticamente significante e favorável para o grupo que recebeu apenas ivermectina durante cinco dias. O clearance no viral, no grupo ivermectina ocorreu em 9,7 dias (IC 95% 7,8 a 11,8; p= 0,02 em relação ao placebo), 11,5 dias para o grupo ivermectina + doxiciclina (IC 95% 9,8 a 13,2; p= 0,27 em relação ao placebo) e 12,7 dias para o grupo placebo (IC 95% 11,3 a 14,2 dias). A análise de *Kaplan-Meier,* para medir o tempo até *clearance* viral sugeriu que no grupo ivermectina o tempo foi significativamente mais rápido em

comparação com o grupo placebo nos dias sete e quatorze (HR= 4,1; IC 95% 1,1 a 14,7; p= 0,03 e HR 2,7; IC 95% 1,2 a 6,0; p= 0,02, respectivamente) não houve diferença significante (p = 0,93) na duração média de hospitalização entre os grupos: 9,7 dias no grupo placebo (IC 95% 8,1 a 11,0), 10,1 dias no grupo de ivermectina + doxiciclina (IC 95% 8,5 a 11,8) e 9,6 dias no grupo ivermectina (IC 95% 7,7 a 11,7 dias). Nenhum dos pacientes incluídos no estudo necessitou de oxigênio ou teve eventos adversos graves.

O ECR conduzido por López-Medina e colaboradores (2021), avaliando 476 pacientes, encontrou que o tempo até a completa resolução dos sintomas, em 21 dias, não diferiu estatisticamente entre os dois grupos (mediana 10 dias no grupo ivermectina *versus* 12 dias no placebo; diferença -2 dias; IQR -4 a 2; HR 1,07 [IC 95% 0,87 a 1,32]; p= 0,53), assim como a proporção de pacientes com piora clínica (2% no grupo ivermectina *versus* 3,5% no placebo; diferença absoluta -1,53 [IC95% -4,75 a 1,69]; OR 0,56; IC 95% 0,16 a 1,93). Também não foi observada diferença na proporção de pacientes que precisaram de escalonamento de cuidado (2% com ivermectina e 5% com placebo; diferença absoluta -3,05 [IC 95% 0,12 a 1,24]), e no tempo de duração desse cuidado (diferença mediana 7 dias; IQR -5 a 16,5).

Já no ensaio clínico piloto conduzido por Chaccour e colaboradores (2021), com apenas 24 participantes doze no grupo ivermectina e doze no grupo comparador, não foi observada diferença estatisticamente significante entre o grupo que recebeu ivermectina e o grupo que recebeu placebo na proporção de pacientes com RNA detectável para o SARS-CoV-2 por PCR-RT sete dias após receber o tratamento em dose única (RR 0,92, IC 95% 0,77 a 10,09; p= 1,0). Foi observada uma tendência de redução da mediana da carga viral nos dias quatro e sete após tratamento, com menores valores no grupo ivermectina, mas sem diferença significativa, possivelmente pelo pequeno tamanho da amostra (dia quatro; p=0,24 para o gene E; p=0,18 para o gene N / dia sete; p=0,16 para o gene E; p=0,18 para gene N). No total, foram 15 eventos adversos identificados (sete no grupo ivermectina e oito no grupo placebo).

Na revisão sistemática conduzida por Padhy e colaboradores (2020) foram incluídos quatro estudos observacionais avaliando o uso terapêutico da ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19 como terapia adicional. Dos quatro estudos, três estudos tinham braço comparador. Foram avaliados 629 pacientes PCR-RT positivos para COVID-19. Dentre eles, 397 receberam ivermectina junto com o tratamento padrão. No grupo ivermectina tinham 233 casos de COVID-19 leve e 104 de moderado a grave. De forma parecida, o grupo controle (sem ivermectina) consistia em 121 pacientes com COVID-19 leve e 57 de moderado a grave – um estudo incluído na RS (Choudhury et al, 2020) não mencionou a gravidade da doença dos pacientes incluídos**.** A dose de ivermectina variou de 150 a 200 µg/kg de peso corporal, administrada em dose única. Uma redução estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas, com a adição de ivermectina em comparação ao tratamento padrão, foi observada na meta-análise (OR 0,53; IC 95% 0,29 a 0,96; p = 0,04). A meta-análise também sugeriu que a adição de ivermectina levou a melhora clínica, avaliada por meio da necessidade de

suporte respiratório, com significância estatística quando comparado ao grupo que não a recebeu (OR = 1,95, IC de 95%: 1,09 a 3,49, P = 0,02). O tempo até a alta hospitalar não diferiu entre os dois grupos na maioria dos estudos, com exceção de um estudo incluído (Gorial et al, 2020). O tempo mediano até o *clearance* foi menor no grupo ivermectina quando comparado ao grupo não-ivermectina (7 dias *versus* 12 dias, respectivamente) no estudo de Gorial et al. (2020) (p = 0,001), mas não foi observada diferença no estudo de Choudhury et al., (2020). O próprio estudo lista como limitações os pequenos estudos observacionais incluídos, com fatores de confusão e possível viés de publicação, fornecendo evidências de qualidade baixa. O estudo conclui que a partir da meta-análise, sugere-se utilidade modesta da ivermectina como terapia adicional na redução da mortalidade por todas as causas e na melhora clínica dos pacientes.

Além destes estudos a RS incluiu o estudo retrospectivo de Camprubi e colaboradores (2020), avaliando 26 pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Uma proporção maior de pacientes no grupo ivermectina teve que ser transferida para UTI (69% vs 38% no grupo não ivermectina). A melhora clínica foi observada em 76,9% do grupo não ivermectina e em 69,2% dos que receberam ivermectina, mas sem significância estatística (p> 0,999). Não foram encontradas, até o momento de elaboração desta síntese, recomendações acerca do uso da ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Nenhuma das agências internacionais de regulação consultadas ou de avaliação de tecnologias em saúde recomendaram o uso de ivermectina em seus protocolos de tratamento de COVID-19. A fabricante da ivermectina, Merck Sharp and Dohme - MSD, no dia 04 de fevereiro de 2021, fez um comunicado à sociedade dizendo que “Não acreditamos que os dados disponíveis suportem a segurança e eficácia da ivermectina além das doses e populações indicadas”, e a OMS recomenda que o uso de ivermectina para COVID-19 seja limitado ao contexto de protocolos de pesquisa clínica.

Conclusão: O uso da ivermectina para COVID19 não está previsto em bula e a utilização *off label,* até o momento não teve o respaldo das agências reguladoras, bem como do fabricante do medicamento. Apesar dos relatos positivos de segurança e de haver evidências científicas apontando resultados favoráveis, também foram encontrados estudos onde não se observou significância estatística. Os resultados desta síntese não parecem ser suficientes para suportar recomendação de uso da ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19, sendo que a recomendação da OMS para que a ivermectina seja utilizada, apenas, em protocolos de pesquisa clínica parece ser adequada.

SUMÁRIO

1. Contexto

Coronaviroses

Os coronavírus consistem em uma grande família de vírus conhecidos por causarem doenças do trato respiratório superior leves a moderadas, como o resfriado comum.[1,2] Foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos em 1965. São chamados coronavírus pela sua aparência, similar a uma coroa.[3] Nas últimas décadas, no entanto, novas espécies de coronavírus, emergentes de animais - evento chamado de transbordamento - infectaram humanos, causando doenças graves e levando milhares à morte.[2] Foram os casos do SARS-CoV, causador da síndrome respiratória aguda grave (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome* - SARS), em 2002, e do MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (do inglês *Middle East Respiratory Syndrome* - MERS), em 2012.[1,3–5] SARS e MERS contaram mais de 10.000 casos nas últimas duas décadas, com mortalidade 10% e 37%, respectivamente.[6] O SARS-CoV-2 é a sétima espécie conhecida dos coronavírus que causam infecções em humanos.[1] A COVID-19, doença causada pelo SARS-CoV-2, teve seus primeiros casos reportados em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China.[5] No estudo sobre patogenicidade, características clínicas e epidemiológicas relatado por Petrosillo *et al*[7], o COVID-19 parece não ser muito diferente do SARS em relação às suas características clínicas. No entanto, apresenta uma taxa de mortalidade de 2,3%, menor que a da SARS e muito menor que a da MERS. Não se pode excluir a possibilidade de que, devido ao quadro clínico menos grave do COVID-19, possa se espalhar na comunidade mais facilmente do que o MERS e o SARS.[7]

COVID-19

Os sintomas de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variam de sintomas brandos a insuficiência respiratória grave com insuficiência múltipla de órgãos. De acordo com a literatura, os pacientes podem ser classificados em assintomáticos, com sintomas brandos, moderados, grave e críticos (Quadro 1).[8]

Quadro 1. Classificação de pacientes com COVID-19.

Assintomáticos	Teste de ácido nucleico COVID positivo. Sem sintomas e sinais clínicos, imagem do tórax normal.
Brandos	Sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior (febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, espirros) ou sintomas digestivos (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia)
Moderados	Pneumonia (febre frequente, tosse) sem hipoxemia óbvia, TC de tórax com lesões.
Graves	Pneumonia com hipoxemia (SpO2 <92%).
Críticos	SRAG. Pode apresentar choque, encefalopatia, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, disfunção da coagulação e lesão renal aguda.

Fonte: tradução livre de Yuki et al., 2020[8];TC: Tomografia Computadorizada; SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave.

2. Descrição da tecnologia

1-Nome da tecnologia: Ivermectina

2-Princípio ativo: Ivermectina

3-Registro na ANVISA:

☐ Sim, para esta indicação.

☐ Sim, para outra indicação. Citar: Tratamento de estrongiloidíase intestinal, oncocercose, filariose, ascaridíase, escabiose, pediculose.[9]

☐ Não.

4-Mecanismo de ação:

- Macrolídeos

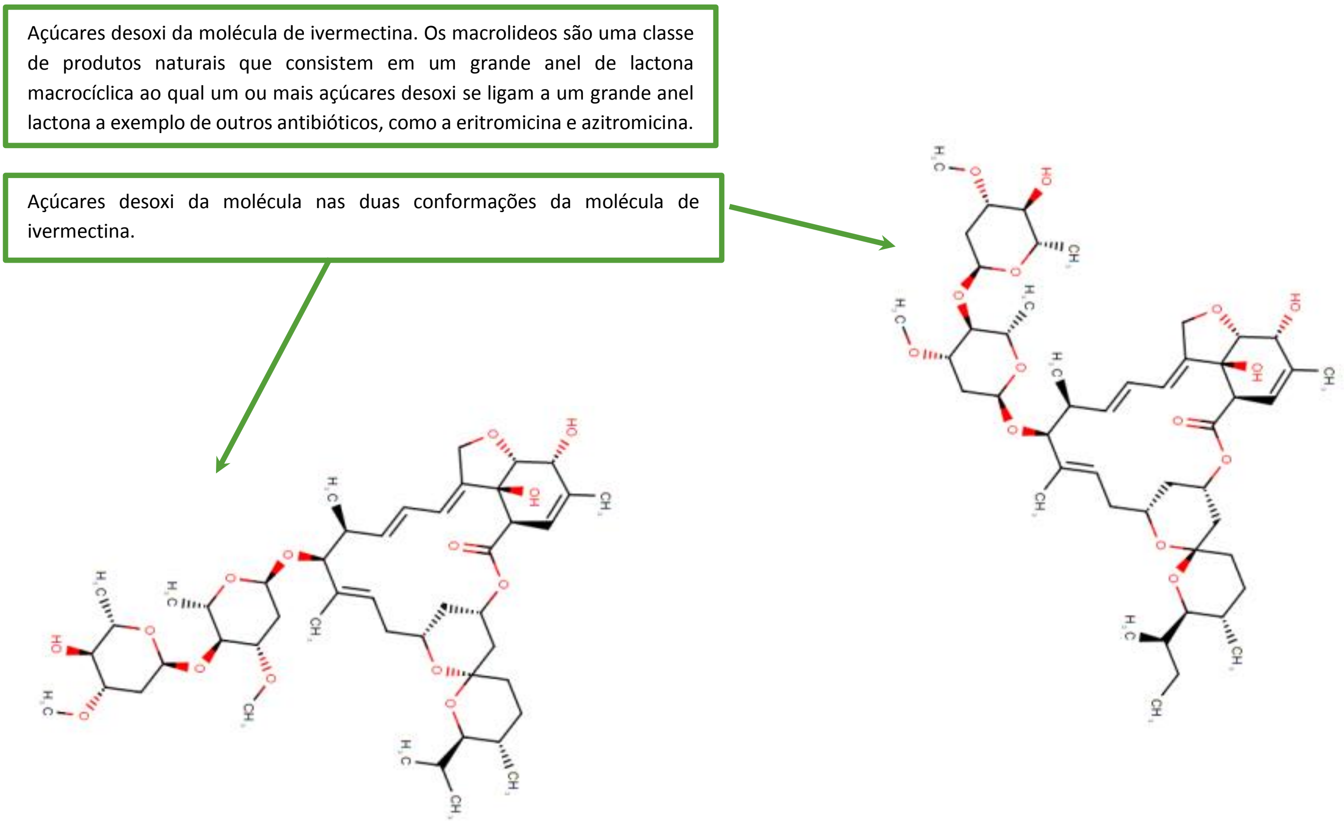
O termo macrolídeo é usado para designar medicamentos que apresentam em sua estrutura química uma lactona macrocíclica (anel lactona com 12 ou mais elementos), usualmente ligada a açucares desoxi como cladinose e desosamina[10]. Essa classe de compostos inclui uma variedade de agentes bioativos, incluindo antibióticos (como azitromicina, claritromicina e eritromicina), antifúngicos (anfotericina B, nistatina) e imunossupressores (tacrolimus, sirolimus, everolimus, por exemplo).[10] A principal aplicação dos macrolídeos é por sua ação antibacteriana, para a qual eles agem majoritariamente como inibidores da síntese proteica, atuando no processo ribossomal de produção de proteínas.[11] Os antibióticos macrolídeos são considerados medicamentos bacteriostáticos, uma vez que seu mecanismo de ação não envolve ativamente a morte das bactérias, mas sim o bloqueio do crescimento e replicação do agente patológico.[12] Os efeitos não antibióticos dos macrolídeos foram descritos a partir 1950, porém os mecanismos de ação envolvidos na atividade imunossupressora desses medicamentos ainda não são totalmente elucidados.[13] Existem, ainda, as avermectinas, uma classe de agentes antiparasitários que apresenta em sua estrutura a lactona macrocíclica, da qual a ivermectina faz parte.[14]

  - Ivermectina

A ivermectina foi desenvolvida como um antiparasitário semi sintético de amplo espectro, principal representante da classe das avermectinas.[14] Conforme mencionado anteriormente, apresenta em sua estrutura um grande anel lactona semelhante ao dos macrolídeos (lactona macrocíclica de 16 elementos), porém sem atividade antibacteriana.[14] A ivermectina apresenta-se como uma mistura da 22,23-dihidroavermectina B1a (pelo menos 90%) e da 22,23-dihidroavermectina B1b (menos de 10%) (Figura 1).[9] A ivermectina age se ligando

seletivamente e com alta afinidade a receptores específicos dos neurotransmissores periféricos dos parasitas, responsáveis por suas sinapses motoras. A interrupção da condução de impulsos nervosos interneurônios em nematodes, e entre neurônio e músculo nos artrópodes e insetos, causa paralisia e, consequentemente, a morte do parasita. O mecanismo específico pelo qual a ivermectina apresenta seu efeito endectocida envolve a ligação a canais de cloreto dependentes de glutamato no músculo dos invertebrados e nas células nervosas dos nematóides, que aumenta a permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto e resulta em hiperpolarização da célula. Acredita-se, ainda, que a ivermectina atue como agonista do neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico), interrompendo a transmissão sináptica do sistema nervoso central mediada por GABA[15]. A ivermectina é rapidamente absorvida e metabolizada no fígado. A dose mínima efetiva do medicamento é de 6 mg, e a máxima efetiva é de 200 mcg/kg, ambos em dose única.[9]

Figura 1. Moléculas de ivermectina em conformações espaciais.



Fonte: Drugbank.

Ivermectina é um medicamento considerado seguro e eficaz para o tratamento de infecções parasitárias diversas. Está em uso em humanos desde 1981 e encontra-se na lista de medicamentos essenciais da OMS para estas finalidades. Apresenta um perfil de eventos adversos conhecido, dado que seu amplo uso internacional. As principais reações adversas descritas em bula para tratamentos em dose única são: edema facial e periférico, hipotensão ortostática e taquicardia. Cefaleia e mialgia relacionadas à droga ocorreram em menos de 1% dos pacientes. As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória. A bula ainda relata que durante o

tratamento com Ivermectina podem ocorrer as seguintes reações: diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos.[9] A hipotensão (principalmente a hipotensão ortostática) e a exacerbação da asma brônquica foram relatadas desde a comercialização da droga em vários países.

Ivermectina e COVID-19

A ivermectina já foi previamente avaliada como antiviral em uma série de estudos *in vitro*[16,17], demonstrando diferentes mecanismos pelos quais o medicamento poderia promover efeito contra os vírus. Um dos mecanismos propostos envolve a inibição da importina α/β1 heterodímero, responsável pelo transporte da proteína integrase para o núcleo da célula, e foi identificado no vírus HIV, um retrovírus.[18] A enzima integrase está envolvida na etapa de integração das fitas simples de DNA dentro do núcleo e, portanto, sua inibição impede a correta replicação do DNA na célula.[19] Estudos prévios demonstraram um potencial envolvimento da importina α/β1 no fechamento núcleo-citoplasmático do SARS-CoV[20–22], que poderia impactar na divisão celular do hospedeiro[23,24], além de possível participação da proteína ORF6 antagonizando a atividade antiviral de STAT1 na rota da membrana de Golgi.[25] Estudiosos hipotetizaram que, diante das experiências prévias *in vitro* com o SARS-CoV, a atividade inibidora do transporte nuclear desempenhada pela ivermectina poderia ser benéfica no tratamento do SARS-CoV-2.[25]

3. Evidências científicas

Pergunta de pesquisa: Ivermectina é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com COVID-19?

A pergunta foi estruturada no formato PICO, conforme apresentada no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada utilizada para elaboração da síntese de evidência.

P	**População**	Pacientes com COVID-19
I	**Intervenção**	Ivermectina
C	**Comparação**	Terapia de suporte/sintomática ou não intervenção
O	***Outcomes* (Desfechos)**	Mortalidade, tempo de internação, necessidade de ventilação mecânica, tempo até o *clearance* viral, detecção do RNA do vírus pelo método PCR

A busca de evidências foi realizada no dia 12/03/2021 nas bases de dados MEDLINE via PubMed, *The Cochrane Library* e Embase. Os termos e resultados da busca encontram-se no Apêndice A. Foram incluídas revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais do tipo coorte já publicados avaliando o uso da ivermectina no tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19. Não foram incluídos estudos em *pre-print* (que ainda não foram avaliados por pares) devido à existência de outros relatos já publicados. Também não foram incluídos estudos avaliando a profilaxia com ivermectina.

De 844 títulos recuperados, restaram 726 após a remoção das duplicatas. Desses, foram incluídos cinco estudos: três ensaios clínicos, uma revisão sistemática de estudos observacionais e um estudo observacional acerca do uso de ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19.

Ensaios Clínicos

Ahmed et al., 2020[26]

Ahmed e colaboradores conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a rapidez do *clearance* viral e a segurança da ivermectina em **pacientes adultos com COVID-19 leve**. Foram incluídos 72 pacientes **hospitalizados** em Dhaka, Bangladesh, que foram divididos em três grupos de 24 pacientes: grupo **ivermectina oral sozinha (12 mg uma vez ao dia por 5 dias)**, grupo ivermectina oral em combinação com doxiciclina (12 mg de ivermectina em dose única e 200 mg de doxiciclina no primeiro dia, seguido por 100 mg a cada 12 h durante quatro dias) e um grupo de controle com placebo. Os critérios de inclusão do estudo foram: pacientes com idade entre 18 e 65 anos, internados no hospital nos últimos sete dias, presença de febre (37,5°C), tosse e/ou dor de garganta, diagnóstico confirmado de COVID-19 por meio do exame PCR-RT. Foram excluídos os pacientes alérgicos à ivermectina ou doxiciclina, em uso de medicamentos com potencial para interação medicamentosa com ivermectina ou doxiciclina, presença de doenças crônicas (doença isquêmica do coração, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia documentada, doença renal crônica, doença hepática crônica), pacientes que receberam ivermectina e/ou doxiciclina nos últimos sete dias, grávidas ou lactantes e pacientes que participaram de qualquer outro ensaio clínico no último mês.

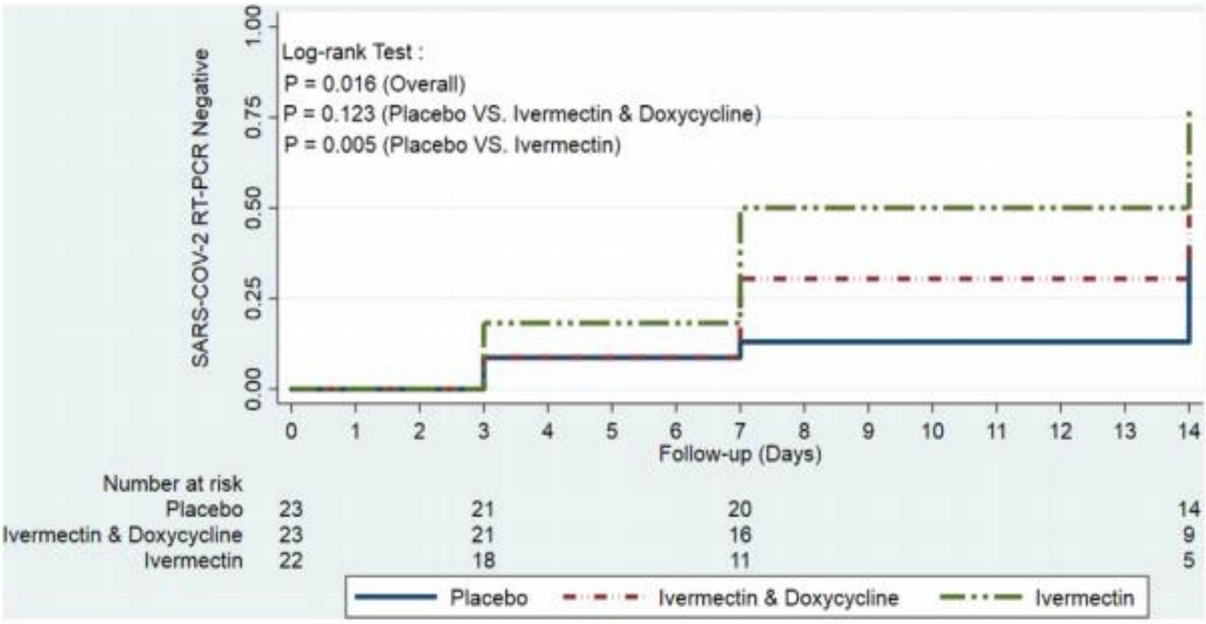
Os pacientes elegíveis passaram por um exame físico para os sintomas relacionados à COVID-19 e seus sinais vitais foram registrados. Foi coletado sangue venoso para avaliação de parâmetros sanguíneos (hemograma completo, creatinina, alanina aminotransferase, açúcar no sangue aleatório) no 1º e no 4º dia. Raio X do peito e eletrocardiograma (ECG) foram avaliados no 1º e no 3º dia. Marcadores sanguíneos (proteína C reativa [PCR], ferritina, lactato desidrogenase [LDH] e procalcitonina) foram medidos no 1º e no 7º dia. Os desfechos primários avaliados no estudo foram: tempo necessário para o *clearance* viral (resultado negativo do PCR-RT no *swab* nasofaríngeo), remissão da febre (≥37,5°C) e tosse em sete dias. Os desfechos secundários incluíram falha em manter SpO_2> 93% apesar da oxigenação e dos dias de suporte de oxigênio, duração da hospitalização e mortalidade por todas as causas. Os resultados de segurança englobaram eventos adversos que ocorreram durante o tratamento, pós-tratamento e a descontinuação do tratamento durante o estudo.

A idade média dos pacientes do estudo foi de 42 anos e 54% eram do sexo feminino. O tempo médio da doença antes da inclusão no estudo era de 3,83 dias. Após o tratamento, a duração média de hospitalização foi de 9,7 dias (IC 95% 8,1 a 11,0) no grupo placebo, 10,1 dias (IC 95% 8,5 a 11,8) no grupo de ivermectina + doxiciclina e 9,6 dias (IC 95% 7,7 a 11,7 dias) no grupo ivermectina (p = 0,93). Nenhum dos pacientes incluídos

no estudo necessitaram de oxigênio ou tiveram eventos adversos graves. Os valores médios dos biomarcadores sanguíneos avaliados diminuíram desde a linha de base até o 7º dia nos três grupos, sendo a redução significativa para PCR (p = 0,02) e LDH (p = 0,01) no grupo recebendo ivermectina durante os cinco dias e para LDH no grupo recebendo placebo (p = 0,01). Na linha de base, 82,6% (n= 19) dos pacientes no grupo placebo, 73,9% (n= 17) no grupo ivermectina + doxiciclina e 77,3% (n= 17) no grupo ivermectina foram registrados como tendo febre, entre os quais 84,2% (16/19), 94,1% (16/17) e 100% (17/17), respectivamente, estavam febris no sétimo dia do estudo. Da mesma forma, 65,2% (n= 15) no grupo placebo, 82,6% (n= 19) no grupo ivermectina + doxiciclina e 81,8% (n= 18) no grupo recebendo ivermectina tiveram tosse. No 7º dia, esse número caiu para 40%, 63,2% e 61,1%, respectivamente. Dor de garganta estava presente no início do estudo em 17,4% (n= 4), 13% (n= 3) e 18,2% (n= 4) dos pacientes nos grupos placebo, grupo ivermectina + doxiciclina e grupo ivermectina, respectivamente, e, no sétimo dia, a dor de garganta diminuiu em 75%, 33,3% e 75% dos pacientes. No entanto, essas alterações não foram estatisticamente significativas para febre (p = 0,35 e p = 0,09), tosse (p = 0,18 e p = 0,23) ou dor de garganta (p = 0,35 e p = 0,09) no grupo ivermectina + doxiciclina e no grupo de ivermectina em comparação com o placebo.

O tempo médio até o *clearance* viral foi de 9,7 dias para o grupo que recebeu ivermectina durante cinco dias (IC 95% 7,8 a 11,8; p= 0,02 em relação ao placebo), 11,5 dias para o grupo ivermectina + doxiciclina (IC 95% 9,8 a 13,2; p= 0,27 em relação ao placebo) e 12,7 dias para o grupo placebo (IC 95% 11,3 a 14,2 dias). A análise de sobrevida de Kaplan-Meier revelou que a proporção de pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2 foi significativamente reduzida no grupo que recebeu ivermectina por cinco dias (Figura 2). O *clearance* viral no grupo ivermectina foi significativamente mais rápido em comparação com o grupo placebo nos dias sete e 14 (HR= 4,1; IC 95% 1,1 a 14,7; p= 0,03 e HR 2,7; IC 95% 1,2 a 6,0; p= 0,02). A tendência foi semelhante para o grupo ivermectina + doxiciclina nos dias sete e 14, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (HR 2,3, IC 95% 0,6 a 9,0; p= 0,22 e HR 1,7, IC95% 0,8–4,0; p= 0,19).

Figura 2. Estimativas de recuperação viral cumulativa na população geral do estudo.



Fonte: Ahmed et al., 2020.

Os autores relatam que, apesar da amostra do estudo ser muito reduzida para tomar qualquer conclusão sólida, os resultados sugerem um potencial benefício da intervenção precoce com o uso de ivermectina para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com COVID-19 leve.

López-Medina et al., 2021[27]

O ECR conduzido por Medina e colaboradores teve como objetivo avaliar se o uso da ivermectina nos primeiros dias de infecção poderia acelerar a recuperação de pacientes com COVID-19. Consistiu em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, comparando ivermectina *versus* placebo, conduzido entre 15 de julho e 21 de dezembro de 2020, na Colômbia. Os candidatos ao estudo foram identificados por meio da base de dados eletrônicos do departamento do estado de saúde, que continha todos os pacientes com resultado positivo para SARS-CoV-2 por meio de PCR-RT ou teste de antígeno realizado em qualquer laboratório autorizado pelo Instituto Nacional de Saúde na cidade de Cali. Potenciais participantes ao estudo foram identificados e selecionados por amostragem aleatória simples do banco de dados, sendo elegíveis homens e mulheres não grávidas ou lactantes, se os sintomas tivessem iniciado nos sete dias anteriores e se apresentassem a **condição leve** - definida como estando em casa ou hospitalizado, mas sem receber oxigênio nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica (invasiva ou não-invasiva). Foram excluídos pacientes assintomáticos, que tivessem pneumonia grave, que tivessem recebido ivermectina nos cinco dias anteriores ou que tivessem disfunção hepática ou resultados de testes de função do fígado mais de 1,5 vezes o nível considerado normal. Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber **ivermectina 300 µg/kg por dia** ou o

mesmo volume de placebo **durante cinco dias**. A dispensação do medicamento (ou do placebo) foi feita por um enfermeiro do estudo e os pacientes foram contactados por telefone pela equipe nos dias dois a cinco, oito, 11, 15 e 21 para responder a um questionário estruturado. Um médico do estudo revisou os registros médicos dos pacientes hospitalizados para obter informações requeridas pelo protocolo do estudo. Após o fim do estudo, os frascos dos produtos foram recolhidos (vazios ou sem uso).

O desfecho primário avaliado foi o tempo desde a randomização até a completa resolução dos sintomas dentro dos 21 dias de acompanhamento, usando a escala ordinal de oito categorias recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS): 0 = sem evidência clínica de infecção, 1 = não hospitalizado e sem limitação de atividades, 2 = não hospitalizado, com limitação de atividades, necessidade de oxigênio em casa ou ambos, 3 = hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar, 4 = hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar, 5 = hospitalizado, necessitando de oxigênio nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambos, 6 = hospitalizado, necessitando de oxigenação por membrana extracorpórea, ventilação mecânica invasiva ou ambos, 7 = morte. O tempo até a recuperação foi definido como o primeiro dia, durante os 21 dias de acompanhamento, em que o paciente reportou o escore zero da escala ordinal. Como desfecho secundário, foi avaliada a proporção de pacientes com deterioração clínica, definido como aqueles com piora de dois pontos na escala ordinal desde a randomização. Também foram avaliadas as condições clínicas pela escala ordinal de oito categorias nos dias dois, cinco, oito, 11, 15 e 21; no entanto, dados para os dias dois e 15 não foram relatados no estudo.

A proporção de pacientes que tiveram febre, sua a duração e a proporção de pacientes que morreram também foram registradas. A proporção de pacientes com novo início de hospitalização na enfermaria geral ou unidade de terapia intensiva (UTI) ou a necessidade de oxigênio suplementar por mais de 24 horas foram combinados em um único resultado chamado de “escalonamento de cuidados”. A frequência de casos incidentes do escalonamento de cuidados, assim como a duração deles nos dois grupos, foram reportados. A avaliação de eventos adversos incluiu eventos adversos esperados (listados no questionário estruturado), eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento e eventos adversos graves.

De 476 pacientes randomizados, 238 foram alocados para receber ivermectina e 238 para receber placebo. 75 pacientes foram randomizados entre 29 de setembro e 15 de outubro de 2020, e foram excluídos da população da análise primária, mas permaneceram na população tratada. Três pacientes foram excluídos de todas as análises devido à identificação de inelegibilidade após a randomização (um assintomático, e dois que receberam ivermectina cinco dias antes da inclusão no estudo. A análise primária incluiu 398 pacientes - 200 alocados para o grupo ivermectina e 198 para o placebo. As características demográficas e da condição clínica estavam balanceadas na linha de base. A idade mediana dos pacientes na linha de base era de 37 anos (IQR 29 - 48), sendo 58% mulheres e 79% sem comorbidades conhecidas. Na randomização, a mediana do *National Early*

Warning Score (NEWS) 2 foi de 3 (IQR 2 - 4) e 58,4% dos pacientes (n= 232) estavam em casa e com capacidade de realizar as suas atividades de rotina. Os sintomas mais comuns identificados foram mialgia (77,9%) e dor de cabeça (76,6%), seguidos por alteração do olfato (56%) e paladar (50%), além de tosse (53%) - normalmente seca (45,5%). As características da linha de base dos 75 pacientes que receberam ivermectina, mas que foram excluídos da análise primária, não diferiram significativamente dos 398 pacientes do estudo.

No desfecho primário tempo até a resolução dos sintomas não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (mediana 10 dias no grupo ivermectina *versus* 12 dias no placebo; diferença -2 dias; IQR -4 a 2; HR 1,07 [IC 95% 0,87 a 1,32]; p= 0,53). No 21º dia, os sintomas foram resolvidos em 82% dos pacientes no grupo ivermectina e 79% no grupo placebo. Quanto aos desfechos secundários, poucos pacientes tiveram piora clínica de dois ou mais pontos na escala ordinal e não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (2% no grupo ivermectina *versus* 3,5% no placebo; diferença absoluta -1,53 [IC95% -4,75 a 1,69]). O *Odds Ratio* (OR) para a deterioração clínica no grupo ivermectina *versus* no grupo placebo foi de 0,56 (IC 95% 0,16 a 1,93) sem significância estatística. Também não foi observada diferença na proporção de pacientes que precisaram de escalonamento de cuidado entre os dois grupos (2% com ivermectina e 5% com placebo; diferença absoluta -3,05 [IC 95% 0,12 a 1,24]), assim como o tempo de duração desse cuidado (diferença mediana 7 dias; IQR -5 a 16,5). A proporção de pacientes que desenvolveu febre durante o período do estudo não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos (diferença absoluta de ivermectina *versus* placebo -2,61 [IC 95% -8,31 a 3,09]; OR 0,73 [IC 95% 0,37 a 1,45]). O mesmo ocorreu para a duração da febre (diferença absoluta de ivermectina *versus* placebo -0,5 dias [IC 95% -1 a 2]). Um paciente no grupo placebo foi a óbito durante o estudo. Os eventos adversos foram reportados 154 pacientes (77%) no grupo ivermectina e 161 pacientes (81,3%) no grupo placebo entre a randomização e o 21º dia. Descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos 15 pacientes (7,5%) no grupo ivermectina e cinco (2,5%) pacientes no grupo placebo. Eventos adversos graves foram reportados em quatro pacientes - dois de cada grupo, e nenhum foi considerado pelos investigadores como relacionados aos medicamentos do ensaio clínico.

O estudo conclui que, para pacientes com COVID-19 leve, o uso de ivermectina quando comparado ao placebo não melhorou de forma significativa o tempo até a resolução dos sintomas, não suportando o uso de ivermectina para essa população. Apesar disso, relata que estudos maiores podem ser necessários para o entendimento dos efeitos da ivermectina em outros desfechos clínicos relevantes.

Chaccour et al., 2021[28]

Chaccour *et al* conduziram um ensaio clínico piloto, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar se uma **dose única de ivermectina (400 µg/kg)** reduz a transmissão de SARS-CoV-2, quando administrada logo após o início dos sintomas. Foram incluídos **pacientes não graves**, diagnosticados com COVID-19, sem fatores de risco

associados e atendidos no pronto-socorro da clínica da Universidade de Navarra, entre 31 de julho e 11 de setembro de 2020. Os pacientes foram incluídos dentro de 72 horas do início dos sintomas (febre ou tosse). Os pacientes foram alocados aleatoriamente, na proporção 1:1, para receber ivermectina (n = 12) ou placebo (n = 12). Eles foram avaliados novamente nos dias quatro, sete, 14, 21 e 28 após o tratamento. Foram registrados os relatos dos sintomas gerais, realizado o exame físico dos pacientes (incluindo frequência respiratória, saturação de oxigênio no sangue e ausculta torácica) e registrados os eventos adversos. Todos os pacientes foram convidados a preencher um formulário online dos sintomas do dia um ao 28 pós-tratamento. Nos dias sete e 14, amostras de sangue foram coletadas para avaliar o hemograma completo, PCR, procalcitonina, ferritina, creatinina fosfoquinase, LDH, troponina T, dímero D, interleucina-6 (IL-6) e a função renal. Um esfregaço nasofaríngeo para realização de PCR-RT de SARS-CoV-2 foi realizado no momento da inclusão no estudo (1º dia) e nos dias quatro, sete, 14 e 21 pós-tratamento. Para maior consistência dos dados, essas amostras foram coletadas por três médicos usando a mesma técnica. Todas as amostras foram processadas por PCR-RT, para os genes N e E do SARS-CoV-2, e a carga viral foi calculada usando referência padrão curva (EDX Sars-Cov-2, Exact Diagnostics LLC, Fort Worth Texas). Um exame sorológico para IgG contra SARS-CoV-2 também foi realizado nas amostras de todos os pacientes no dia 21 pós-tratamento. O desfecho primário avaliado foi a proporção de pacientes com RNA detectável para o SARS-CoV-2 por PCR-RT, no esfregaço nasofaríngeo no dia sete pós-tratamento. O resultado primário foi apoiado pela determinação da carga viral de cada amostra. As diferenças entre os grupos ivermectina e placebo foram calculadas usando o teste exato de Fisher e apresentado como risco relativo (RR).

Todos os pacientes recrutados completaram o ensaio. A idade mediana foi de 26 anos (IQR 19-36 na ivermectina e 21-44 no grupo placebo), 50% eram mulheres e 100% apresentaram sintomas no recrutamento. Ao avaliar os pacientes com PCR-RT positivo no dia sete pós-tratamento, 12/12 (100%) pacientes tiveram o resultado positivo para o gene N em ambos os grupos. Para o gene E, 11/12 (91%) pacientes no grupo da ivermectina e 12/12 (100%) pacientes no grupo placebo tiveram o resultado positivo. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR 0,92, IC 95% 0,77 a 10,09; p= 1,0). Os pacientes dos grupos ivermectina e placebo tinham carga viral semelhante antes do tratamento, com intervalo mediano e interquartil para os genes E e N nas mesmas ordens de magnitude. Embora seja observada a redução da carga viral nos dias quatro (três vezes menor) e sete (18 vezes menor), para ambos os genes avaliados, no grupo da ivermectina, não foi observada diferença estatisticamente significativa (dia quatro; p=0,24 para o gene E; p=0,18 para o gene N / dia sete; p=0,16 para o gene E; p=0,18 para gene N). Uma tendência semelhante permaneceu para a mediana da carga viral nos dias 14 e 21, com os valores dos pacientes no grupo ivermectina consistentemente inferior para pelo menos um dos genes. Porém, a diferença não foi estatisticamente significativa em nenhum ponto. Quanto ao teste sorológico, no dia 21, os pacientes do grupo ivermectina tiveram uma mediana inferior dos títulos de IgG (Índice 4,7; IQR [3,5-8,9]) em relação àqueles do grupo placebo

(Índice 7,5; IQR [4,2-9,3]), porém, não houve diferença estatisticamente significativa para o desfecho avaliado (p = 0,24). Os pacientes tratados com a ivermectina relataram recuperação da hiposmia/anosmia mais cedo que os pacientes do grupo controle (76 vs 158 pacientes-dia).

No total, foram 15 eventos adversos identificados (7 no grupo ivermectina e 8 no grupo placebo), que ocorreram em 10 pacientes (5 tratados com a ivermectina e 5 com placebo). Não foram observados eventos adversos graves. Eventos adversos foram relatados pelos pacientes por meio do formulário online, no qual foram incluídas perguntas específicas para os eventos adversos esperados para a ivermectina. Não houve diferença significativa entre os grupos para os eventos adversos confusão (1 paciente-dia do grupo ivermectina *versus* 0 do grupo placebo) e prurido (0 paciente-dia do grupo ivermectina *versus* 3 do grupo placebo). No grupo ivermectina observou-se maior ocorrência de tontura (7 pacientes-dia *versus* 1 do grupo placebo) e visão turva (24 pacientes-dia *versus* 1 do grupo placebo), com este último valor impulsionado por um único paciente no grupo ivermectina, relatando visão turva dos dias dois a 28. Uma avaliação adicional sugeriu presbiopia não diagnosticada anteriormente no paciente. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à evolução dos sintomas, marcadores inflamatórios (PCR, procalcitonina, ferritina e IL-6) e nos demais parâmetros laboratoriais avaliados.

Revisão Sistemática

Padhy et al., 2020[29]

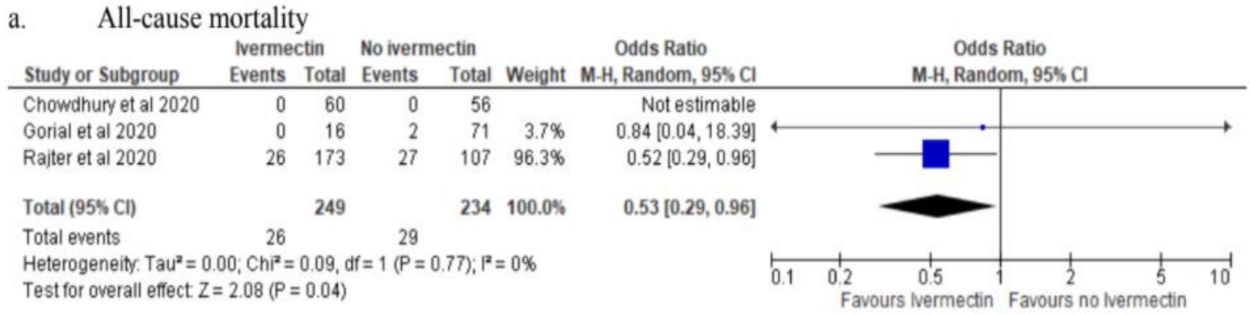
A revisão sistemática com meta-análise conduzida por Padhy e colaboradores (2020) teve como objetivo avaliar os dados disponíveis acerca do potencial terapêutico da ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19, como terapia adicional. O protocolo da revisão foi elaborado de acordo com as recomendações do PRISMA e teve como critérios de inclusão ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, escritos na língua inglesa, relatando o uso de ivermectina como terapia adicional do tratamento de pacientes com COVID-19. Não houve restrição de estudos pelo ano de publicação, local do estudo, dose utilizada ou grupo controle. Os pacientes deviam ser adultos, de ambos os sexos, com COVID-19 confirmada por PCR-RT. A intervenção de interesse em todos os estudos foi a administração de ivermectina em pacientes com COVID-19, juntamente com tratamento padrão definido no protocolo do estudo, independente da dose, intervalos e frequência de administração. A comparação poderia ser protocolo de tratamento padrão com ou sem ivermectina. Os desfechos definidos foram todas as causas de mortalidade e toda morte durante o período de acompanhamento dos estudos. Como desfechos secundários, definiu-se o tempo até a alta hospitalar, o tempo até o *clearance* viral por meio de PCR-RT e a melhora clínica avaliada pela necessidade de suporte respiratório.

As buscas por artigos foram conduzidas no PubMed, EMBASE, *The Cochrane Library*, SCOPUS e *Web of Science*, até 31 de agosto de 2020. As listas de referência dos artigos recuperados foram verificadas para estudos

adicionais. Para dados não publicados, foi verificado o banco do *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) e para *pre-prints*, o medRxiv e o bioRxiv. A estratégia de busca foi construída conforme o método PICO, usando MeSH e variações de palavras-chave relevantes. Um total de 119 estudos foram recuperados nas bases de dados. A busca no *clinical trials* resultou em 37 registros de estudos, dentre os quais dois estavam encerrados e tinham resultados publicados. Cinco estudos foram selecionados para leitura completa do texto após a triagem inicial e remoção de duplicatas. Por fim, um total de quatro estudos observacionais foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise, sendo três com braço comparador e um sem, avaliando um total de 629 pacientes PCR-RT positivos para COVID-19. Dentre eles, 397 pacientes receberam ivermectina junto com o tratamento padrão. **No grupo ivermectina tinham 233 casos de COVID-19 leve e 104 de moderado a grave. De forma parecida, o grupo controle (sem ivermectina) consistia em 121 pacientes com COVID-19 leve e 57 de moderado a grave.** O estudo incluído de Choudhury et al, com 60 pacientes no grupo ivermectina e 56 no grupo de tratamento padrão, não mencionou a gravidade da doença dos pacientes incluídos. A maioria dos pacientes tinha uma ou mais comorbidades, como diabetes, hipertensão e asma. **A dose de ivermectina variou de 150 a 200 µg/kg de peso corporal, administrada em dose única**. No estudo de Rajter et al., entretanto, 13 pacientes receberam uma segunda dose de ivermectina. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado para o desfecho primário definido - todas as causas de mortalidade, e apresentaram risco de viés grave pelo ROBINS-I.

O estudo de Bhattacharya et al. (2020) não teve braço de controle para comparação. Portanto, três estudos foram incluídos para medir o efeito combinado da adição de ivermectina ao tratamento padrão nos desfechos primários e secundários. O desfecho primário de todas as causas de mortalidade foi relatado em dois dos três estudos. O teste de heterogeneidade para os estudos agrupados não foi significativo (Chi^2 = 0,09, df = 1, (P = 0,77), I^2 = 0%) e o modelo de efeito aleatório mostrou o OR agrupado geral de 0,53 (IC 95% 0,29 a 0,96) (Figura 3). O resultado geral sugere que houve uma redução estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas com a adição de ivermectina em comparação ao tratamento padrão sem adição de ivermectina (p = 0,04).

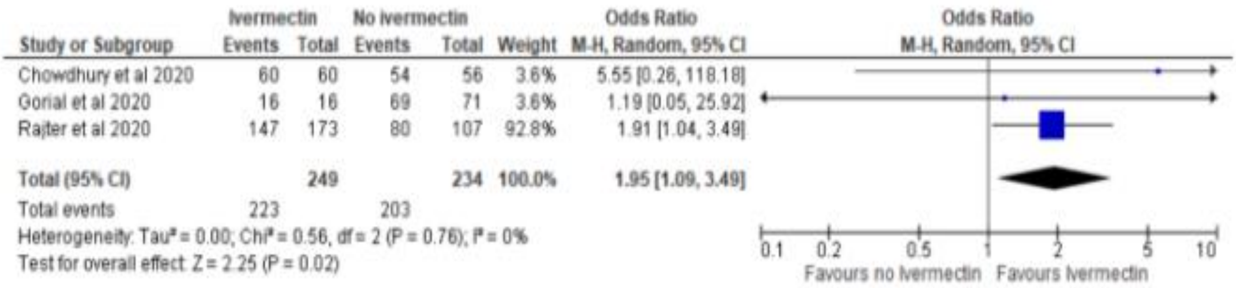
Figura 3. *Forest-plot* do desfecho todas as causas de mortalidade.



Fonte: Padhy et al., 2020.

No desfecho secundário, melhora clínica, avaliado por meio da necessidade de suporte respiratório, todos os três estudos foram incluídos e relataram melhora clínica durante o período de acompanhamento dos estudos. O teste de heterogeneidade não foi significativo (Chi^2 = 0,56, df = 2; p = 0,76; I^2 = 0%). Conforme relatado pelos autores, o modelo de efeito aleatório sugeriu que a adição de ivermectina tenha levado a uma melhora clínica com significância estatística quando comparado com ao grupo que não a recebeu (OR = 1,95, IC de 95%: 1,09 a 3,49, P = 0,02) (Figura 4).

Figura 4. ***Forest-plot*** **do desfecho melhora clínica avaliada pela necessidade de suporte respiratório.**



Fonte: Padhy et al., 2020.

No tempo até a alta hospitalar, o estudo de Gorial et al. (2020) teve tempo significativamente menor no grupo ivermectina, em relação ao grupo não ivermectina (7,62 ± 2,75 versus 13,22 ± 5,90 dias, p = 0,00005) mas, em outros estudos, não houve diferença significativa no tempo de alta hospitalar entre os grupos. Como os dados exatos para o tempo de alta hospitalar dentro de um período especificado não estavam disponíveis em todos os estudos, os dados não foram meta-analisados. O tempo mediano até o clearance viral por meio do PCR-RT foi menor no grupo ivermectina quando comparado ao grupo não-ivermectina (7 dias *versus* 12 dias, respectivamente) no estudo de Gorial et al. (2020), com significância estatística (p = 0,001). Todavia, o estudo de Chowdhury não encontrou diferença entre os dois grupos. Os outros dois estudos incluídos não avaliaram esse desfecho.

A evidência foi avaliada usando o GRADE para os desfechos de todas as causas de mortalidade e melhora clínica. Foram relatadas 54 mortes por 1.000 pacientes no grupo ivermectina. Da mesma forma, a melhora clínica foi alcançada em mais 61 casos por 1.000 pacientes quando a ivermectina foi usada como terapia complementar. No entanto, o grau de confiança da evidência foi muito baixo para ambos os resultados. O próprio estudo lista como limitações os pequenos estudos observacionais incluídos, com fatores de confusão e possível viés de publicação, fornecendo evidências de qualidade baixa. O estudo conclui que a meta-análise sugere utilidade modesta da ivermectina como terapia adicional na redução da mortalidade por todas as causas e na melhora clínica.

Outros Estudos Observacionais

Camprubi et al., 2020[30]

Camprubi e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo comparando resultados clínicos e microbiológicos de **pacientes hospitalizados** em um hospital em Barcelona, Espanha, com diagnóstico confirmado de **COVID-19 grave**. Foram incluídos no estudo pacientes recebendo **dose padrão de ivermectina (200μg/kg em dose única)** e pacientes que não receberam ivermectina. **Todos os pacientes do estudo estavam recebendo terapia imunossupressora, hidroxicloroquina e azitromicina.** Exames laboratoriais (PCR, dímero D e ferritina) e radiografia de tórax realizada na hospitalização foram feitos em todos os pacientes. O esfregaço nasofaríngeo foi repetido para o controle padrão 6–12 dias após o início do tratamento antiviral.

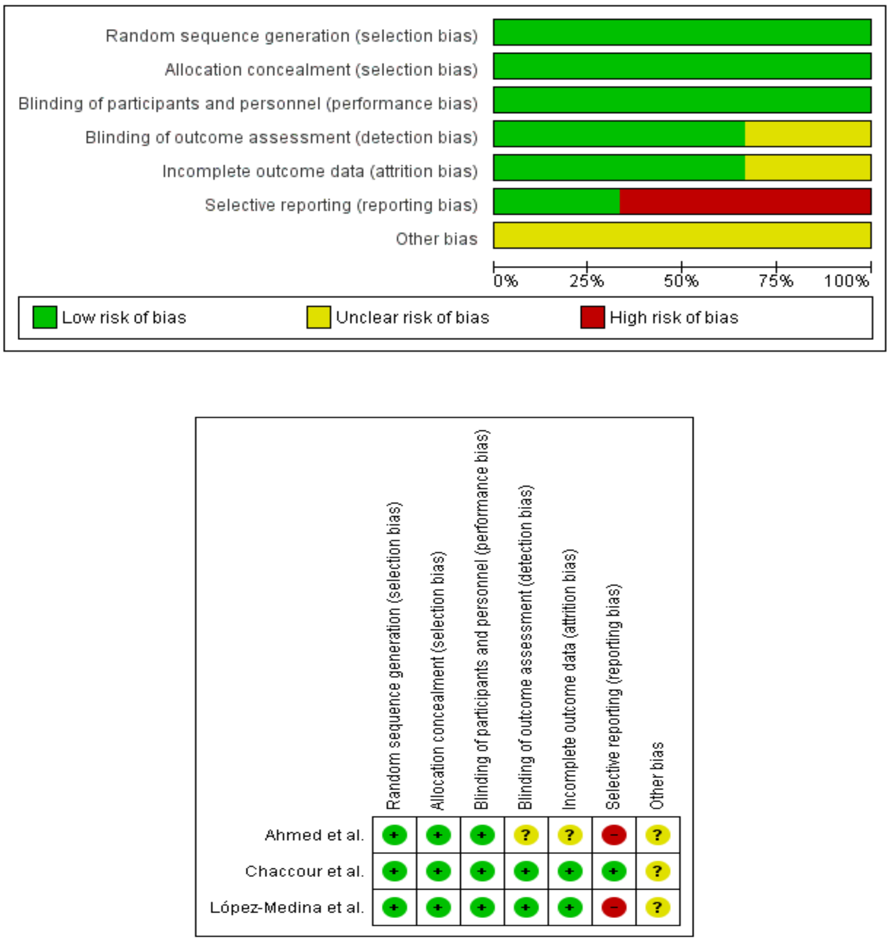
Foram incluídos no estudo 26 pacientes: 13 no grupo ivermectina e 13 no grupo não ivermectina. No grupo ivermectina, cinco (38,5%) pacientes foram tratados com tocilizumabe, três (23,1%) com altas doses de esteroides, três (23,1%) com tocilizumabe e esteroides, e dois (15,3%) com tocilizumabe, esteroides e anakinra. Cinco pacientes necessitaram de internação em UTI. A ivermectina foi administrada em uma mediana de 12 (IQR 8–18) dias após o início dos sintomas. No grupo de pacientes que não receberam ivermectina, seis (46,2%) pacientes foram tratados com tocilizumabe e esteroides, dois (15,3%) com anakinra e esteroides, dois (15,3%) com tocilizumabe, dois (15,3%) com altas doses de esteroides e um com siltuximabe. De acordo com os autores, todos os pacientes no grupo controle e 12 pacientes no grupo ivermectina foram tratados com lopinavir/ritonavir. Um paciente no grupo ivermectina não recebeu lopinavir/ritonavir devido à diarreia. Dois pacientes do grupo ivermectina e um do grupo controle também foram tratados com remdesivir e um paciente do grupo ivermectina e dois do grupo controle receberam betainterferona. Os autores relataram que nenhuma diferença significativa nas características basais foi observada entre os grupos, no entanto, uma proporção maior de pacientes no grupo ivermectina teve que ser transferida para UTI (69%no grupo ivermectina *vs* 38% no grupo não ivermectina). Ademais, nenhuma diferença relevante nos resultados microbiológicos ou clínicos foi observada entre os grupos. Os esfregaços nasofaríngeos realizados entre três e cinco dias após o recebimento de ivermectina resultou positivo em cinco de 13 pacientes no grupo ivermectina (38,5%), e quatro pacientes no grupo não ivermectina (30,8%, p> 0,999). Melhora clínica foi observada em nove (69,2%) participantes que receberam ivermectina e em 10 (76,9%) do grupo não ivermectina, sem diferenças entre os grupos (p> 0,999), oito a onze dias após o tratamento com ivermectina (ou tempo equivalente no grupo não ivermectina).

Qualidade dos estudos incluídos nesta síntese de evidências

A qualidade dos ensaios clínicos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane, sendo possível refutar apenas os vieses de seleção e performance para o estudo conduzido por Ahmed et al. (2020). Já os outros estudos apresentaram baixo risco de viés (Figura 5). A revisão sistemática

conduzida por Padhy et al. (2020) foi avaliada usando a ferramenta AMSTAR 2, obtendo qualidade baixa. Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa, sendo os estudos classificados com qualidade metodológica boa segundo os parâmetros avaliados pela ferramenta (Quadro 3).

Figura 5. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane.



Quadro 3. Parâmetros para avaliação da qualidade do estudo observacional do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa.

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade**
Camprubí et al., 2020	***	*	***	BOA

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4 e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5). ** Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho; Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho.

4. Recomendações e protocolos

O documento divulgado pelo *Food and Drug Administration*, até o momento da elaboração desta síntese de evidências, não aprovava o uso da ivermectina para a prevenção e tratamento da COVID-19, argumentando que, até então, havia apenas testes realizados em laboratório e que eles eram insuficientes para avaliar a atividade antiviral da ivermectina. Ademais, ressaltou que nenhum medicamento para tratar ou prevenir o COVID-19 deve ser utilizado, a menos que tenha sido prescrito por um médico e adquirido de fonte legítima.[31]

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), realizou uma revisão avaliando as evidências relacionadas ao uso da ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19. De acordo com o relatório, os estudos incluídos na revisão apresentaram qualidade muito baixa, o que impede a capacidade de tirar quaisquer conclusões fortes sob os efeitos da ivermectina, na redução da mortalidade por todas as causas, melhora dos sintomas clínicos, hospitalização e depuração viral em pacientes com COVID-19. Ademais, o relatório não encontrou nenhuma evidência de custo-efetividade ou quaisquer protocolos relevantes que suportem o uso do medicamento.[32] Não foram encontradas recomendações sobre o uso da ivermectina em pacientes com COVID-19 *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBAC).

Em informe, do dia 30 de junho de 2020, a Sociedade Brasileira de Infectologia apenas relatou que a ivermectina parece possuir atividade *in vitro* contra a SARS-CoV-2, mas sem comprovação de eficácia *in vivo* até a data.[33]

A evidência atual sobre o uso de ivermectina para tratar pacientes com COVID-19 é inconclusiva. Até que mais dados estejam disponíveis, a OMS recomenda que o medicamento seja usado apenas em ensaios clínicos.

A OMS (2021) por meio de suas diretrizes sobre tratamentos COVID-19, após revisar dados agrupados de 16 ensaios clínicos randomizados (total inscrito 2.407), incluindo pacientes internados e ambulatoriais com COVID-19, concluíram que a evidência sobre se a ivermectina reduz a mortalidade, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de admissão hospitalar e tempo para melhora clínica em pacientes com COVID-19 é de "certeza muito baixa", devido aos tamanhos pequenos e limitações metodológicas dos dados de ensaio disponíveis , incluindo pequeno número de eventos. “*A evidência atual sobre o uso de ivermectina para tratar pacientes com COVID-19 é inconclusiva. Até que mais dados estejam disponíveis, a OMS recomenda que o medicamento seja usado apenas em ensaios clínicos.*”[36]

5. Considerações Finais

A ivermectina é um macrolídeo usado amplamente na prática clínica para o tratamento de infecções parasitárias. Sua atividade antiviral já foi avaliada previamente em estudos *in vitro*. Devido a essa atividade antiviral, um papel central em vários processos biológicos essenciais, poderia servir como um candidato potencial no tratamento de diferentes tipos de viroses.[34] No caso da COVID-19, a hipótese é que a ivermectina possa ter uma atividade inibidora no transporte através da membrana nuclear. Inicialmente, um estudo *in vitro* demonstrou a redução do RNA viral em amostras celulares infectadas por SARS-CoV-2.[34]

Até o momento de elaboração desta síntese, foram encontrados cinco estudos que avaliaram o uso da ivermectina no tratamento da COVID-19, sendo dois ECR, um ensaio clínico piloto, uma revisão sistemática com meta-análise e um estudo observacional.

Os ensaios clínicos avaliaram pacientes com COVID-19 leve ou "não-grave", com confirmação por PCR-RT. Todos os três incluíram pacientes mais jovens e sem muitos fatores de risco relacionados à COVID-19. No ECR de Ahmed et al (2020) e no ensaio clínico piloto ainda foram excluídos os pacientes com outras doenças associadas. O estudo de López-Medina et al. (2021), que avaliou 476 pacientes usando ivermectina 300 µg/kg por dia ou placebo, durante cinco dias, não encontrou diferença entre os grupos nos desfechos avaliados. Os outros dois ensaios clínicos encontraram diferença no tempo até o *clearance* viral entre os grupos recebendo ivermectina e placebo, todavia, apenas no estudo de Ahmed et al. (2020) foi observada diferença estatisticamente significante. Vale ainda ressaltar que ambos os ensaios clínicos foram realizados com amostra bastante reduzida e usaram diferentes doses e intervalos de administração de ivermectina.

A revisão sistemática - que incluiu apenas estudos observacionais - conduzida por Padhy e colaboradores (2020) encontrou diferença estatisticamente significativa nos desfechos de mortalidade por todas as causas e de melhora clínica, ao avaliar o uso da ivermectina como terapia adicional no tratamento de pacientes com COVID-19. A revisão incluiu pacientes com COVID-19 leve, moderado e grave. No entanto, o grau de confiança da evidência, usando o GRADE, foi muito baixo. O estudo aponta como limitação os pequenos estudos observacionais incluídos, com fatores de confusão e possível viés de publicação, fornecendo evidências de qualidade muito baixa. O estudo observacional de Camprubi e colaboradores (2020), não incluído na RS, avaliou pacientes com COVID-19 grave, divididos entre os grupos tratamento e controle - com e sem ivermectina, respectivamente. Nenhuma diferença significativa nas características basais foi observada entre os grupos, mas uma proporção maior de pacientes no grupo ivermectina foi transferida para UTI. A melhora clínica dos pacientes entre os dois grupos não diferiu estatisticamente.

Nenhuma agência ou instituição internacional recomendou, até o momento, o uso da ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19 até o momento. Apesar da gama de estudos publicados, a maioria

consiste em pequenos tamanhos amostrais, em contextos distintos, com resultados que diferem entre si. O ECR com maior amostra não apresentou diferença estatisticamente significante entre os grupos que usaram ivermectina e placebo nos desfechos avaliados para pacientes com COVID-19 leve, apesar de neste caso o instrumento de medida central ter sido viabilizado pela aplicação de questionários com os pacientes, o que pode apresentar limitações quando comparado com as medidas de “clearance” viral obtidas em Ahmed et al. (2020). No mais, as características clínicas e as doses utilizadas nos estudos são diferentes. Em virtude das limitações metodológicas dos estudos disponíveis, a OMS (2021) declarou que “*A evidência atual sobre o uso de ivermectina para tratar pacientes com COVID-19 é inconclusiva. Até que mais dados estejam disponíveis, a OMS recomenda que o medicamento seja usado apenas em ensaios clínicos*.”[36]

6. Conclusão

O uso da ivermectina para COVID19 não está previsto em bula e a utilização *off label*, até o momento, não teve o respaldo das agências reguladoras, bem como do fabricante do medicamento. Apesar dos relatos positivos de segurança e de haver algumas evidências científicas apontando resultados favoráveis, também foram encontrados estudos onde não se observou significância estatística. Os resultados desta síntese não parecem ser suficientes para suportar recomendação de uso da ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19, sendo que a recomendação da OMS para que a ivermectina seja utilizada, apenas, em protocolos de pesquisa clínica parece estar adequada.

Referências Bibliográficas

1. Rothan, H. A. & Byrareddy, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* **109**, 102433 (2020).

2. National Institutes for Health (NIH). National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses. (2020). Available at: https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses.

3. Lima, C. M. A. de O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiol. Bras.* **53**, V–VI (2020).

4. Singh, A. B. & Singh, N. Novel Coronavirus (nCoV): a Bitter Old Enemy in a New Avatar. *SN Compr. Clin. Med.* (2020). doi:10.1007/s42399-020-00373-2

5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Coronavirus Types. (2020). Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html.

6. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).

7. Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G. & Petersen, E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin. Microbiol. Infect.* **26**, 729–734 (2020).

8. Yuki, K., Fujiogi, M. & Koutsogiannaki, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin. Immunol.* **215**, 108427 (2020).

9. IVERMECTINA. Bula. (2018).

10. Mazzei, T., Mini, E., Novelli, A. & Periti, P. Chemistry and mode of action of macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* **31**, 1–9 (1993).

11. Tenson, T., Lovmar, M. & Ehrenberg, M. The Mechanism of Action of Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B Reveals the Nascent Peptide Exit Path in the Ribosome. *J. Mol. Biol.* **330**, 1005–1014 (2003).

12. Vázquez-Laslop, N. & Mankin, A. S. How Macrolide Antibiotics Work. *Trends Biochem. Sci.* **43**, 668–684 (2018).

13. Zimmermann, P., Ziesenitz, V. C., Curtis, N. & Ritz, N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides—A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front. Immunol.* **9**, (2018).

14. Chhaiya, S., Mehta, D. & Kataria, B. Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* **1**, 132 (2012).

15. Ottesen, E. A. & Campbell, W. Ivermectin in human medicine. *J. Antimicrob. Chemother.* **34**, 195–203 (1994).

16. Götz, V. *et al.* Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci. Rep.* **6**, 23138 (2016).

17. Lundberg, L. *et al.* Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res.* **100**, 662–672 (2013).

18. Wagstaff, K. M., Sivakumaran, H., Heaton, S. M., Harrich, D. & Jans, D. A. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J.* **443**, 851–856 (2012).

19. Savarino, A. A historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors. *Expert Opin. Investig. Drugs* **15**, 1507–1522 (2006).

20. Wulan, W. N., Heydet, D., Walker, E. J., Gahan, M. E. & Ghildyal, R. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Front. Microbiol.* **6**, (2015).

21. Timani, K. A. *et al.* Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. *Virus Res.* **114**, 23–34 (2005).

22. Rowland, R. R. R. *et al.* Intracellular Localization of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Protein: Absence of Nucleolar Accumulation during Infection and after Expression as a Recombinant Protein in Vero Cells. *J. Virol.* **79**, 11507–11512 (2005).

23. Hiscox, J. A. *et al.* The Coronavirus Infectious Bronchitis Virus Nucleoprotein Localizes to the Nucleolus. *J. Virol.* **75**, 506–512 (2001).

24. Wurm, T. *et al.* Localization to the Nucleolus Is a Common Feature of Coronavirus Nucleoproteins, and the Protein May Disrupt Host Cell Division. *J. Virol.* **75**, 9345–9356 (2001).

25. Frieman, M. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ORF6 Antagonizes STAT1 Function by Sequestering Nuclear Import Factors on the Rough Endoplasmic Reticulum/Golgi Membrane. *J. Virol.* **81**, 9812–9824 (2007).

26. Ahmed, S. *et al.* A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int. J. Infect. Dis.* **103**, 214–216 (2021).

27. López-Medina, E. *et al.* Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 1–10 (2021). doi:10.1001/jama.2021.3071

28. Chaccour, C. *et al.* The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* **32**, 100720 (2021).

29. Padhy, B. M., Mohanty, R. R., Das, S. & Meher, B. R. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J. Pharm. Pharm. Sci. a Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. des Sci. Pharm.* **23**, 462–469 (2020).

30. Camprubí, D. *et al.* Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One* **15**, e0242184 (2020).

31. U.S. Food and Drug Administration (FDA). COVID-19 Frequently Asked Questions. (2020). Available at: https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions.

32. CADTH Health Technology Review. *Ivermectin for the Treatment and Prevention of COVID-19*. (2021).

33. Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe Da Sociedade Brasileira De Infectologia (Sbi) Sobre O Novo CoronavíRus N.10. 10 (2020).

34. Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. & Wagstaff, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* **178**, 104787 (2020).

35. MERCK. Merck Statement on Ivermectin use During the COVID-19 Pandemic. (2021). Available at: https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/.

36. WHO. WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials. Available at: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials.

Apêndices

Apêndice A. Estratégias de busca de evidências em base de dados em 12/03/2020.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via Pubmed	((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19" [Supplementary Concept])) OR ('2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid 19' OR 'covid 2019' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infection 2019')) AND (("Ivermectin"[Mesh]) OR ('22, 23 dihydroavermectin b1' OR '5 o demethyl 22, 23 dihydroavermectin a1a plus 5 o demethyl 25 de (1 methylpropyl) 22, 23 dihydro 25 (1 methylethyl) avermectin a1a' OR 'avermectin b1, 22, 23 dihydro' OR 'cardomec' OR 'diapec' OR 'efacti' OR 'epimek' OR 'eqvalan' OR 'eqvalen' OR 'ivermectin' OR 'ivermectina' OR 'ivermectol' OR 'ivexterm' OR 'ivomec' OR 'mectizan' OR 'mk 933' OR 'mk933' OR 'oramec' OR 'quanox gotas' OR 'revectina' OR 'securo' OR 'sklice' OR 'soolantra' OR 'stromectol'))	149
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Infections] explode all trees #2 severe acute respiratory syndrome coronavirus #3 COVID-19 #4 2019 ncov infection #5 covid 19 #6 covid 2019 #7 wuhan coronavirus disease #8 wuhan coronavirus infection #9 coronavirus disease 2019 #10 ncov 2019 disease #11 ncov 2019 infection #12 novel coronavirus 2019 disease #13 novel coronavirus 2019 infection #14 novel coronavirus disease 2019 #15 novel coronavirus infection 2019 #16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 #17 MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees #18 #16 AND #17	335
Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid 19' OR 'covid 2019' OR 'covid19' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infection 2019') AND ('ivermectin'/exp OR '22, 23 dihydroavermectin b1' OR '5 o demethyl 22, 23 dihydroavermectin a1a plus 5 o demethyl 25 de (1 methylpropyl) 22, 23 dihydro 25 (1 methylethyl) avermectin a1a' OR 'avermectin b1, 22, 23 dihydro' OR 'cardomec' OR 'diapec' OR 'efacti' OR 'epimek' OR 'eqvalan' OR 'eqvalen' OR 'ivermectin' OR 'ivermectina' OR 'ivermectol' OR 'ivexterm' OR 'ivomec' OR 'mectizan' OR 'mk 933' OR 'mk933' OR 'oramec' OR 'quanox gotas' OR 'revectina' OR 'securo' OR 'sklice' OR 'soolantra' OR 'stromectol')	360